Santé Canada Health Canada

Canada

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 15 • numéro 1 • Janvier 2005

www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_adverse_newsletter_f.html

Dans ce numéro

Télithromycine et warfarine 1
Linézolide et neuropathie 2
Huiles de camphre et d'eucalyptus 2
Déclaration des effets indésirables 3
Produit naturel d'amaigrissement et myopathie 4
Ceftriaxone et anémie immunohémolytique chez les enfants 5
Présentation de cas : olanzapine et embolie pulmonaire 5
Sommaire des avis 6

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain de certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Pour signaler des effets indésirables

Communiquer sans frais avec Santé Canada ou avec un Centre régional des EI

Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
Courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Le formulaire de notification est à l'adresse :

www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adverse_f.pdf

Télithromycine (Ketek) et warfarine : interaction soupçonnée

La télithromycine (Ketek) est un nouvel antimicrobien qui appartient à une nouvelle famille chimique, les kétolides[1]. Ajoutés récemment à la classe macrolide-lincosamide streptogramine[1], les kétolides s'attaquent aux agents pathogènes des voies respiratoires qui résistent aux macrolides[2,3]. La monographie du Ketek indique qu'une étude portant sur des volontaires en bonne santé n'a révélé aucun effet pharmacodynamique ou pharmacocinétique sur la warfarine racémique[1].

Du 29 mai 2003 (date de la mise en marché au Canada) au 15 septembre 2004, Santé Canada a reçu 25 notifications d'effets indésirables soupçonnés d'être associés à la télithromycine. Sept notifications portaient sur des troubles de la coagulation, dont six interactions avec la warfarine et une interaction avec un anticoagulant oral non spécifié. L'âge des patients était de 50 à 79 ans. Le ratio international normalisé (RIN) a augmenté dans six des sept cas et diminué dans l'autre. Cinq patients présentaient un RIN stabilisé auparavant avec la warfarine. Dans les deux autres cas, l'information n'était pas fournie. Selon le moment prévu pour les contrôles, les changements du RIN ont été constatés d'un à neuf jours après le début du traitement à la télithromycine. Dans six des sept cas, il a fallu modifier la posologie de la warfarine, de la télithromycine, ou des deux.

La télithromycine est métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et, à un degré moindre, par le cytochrome P450 1A (CYP1A)[1]. La warfarine existe sous forme de mélange racémique (isomères *R* et *S*). L'isomère *S*, métabolisé par le CYP2C9, est la principale cause de l'activité hypoprothrombinémique. Métabolisé par le CYP1A2 et, à un degré moindre, par le CYP3A4, l'isomère *R* est moins actif sur le plan pharmacologique que l'isomère *S*, mais l'inhibition de son métabolisme a causé d'importantes interactions médicamenteuses[2-4].

Les mécanismes proposés d'interaction entre la télithromycine et la warfarine comprennent la présence d'une infection ayant un effet sur l'activité du cytochrome P450 et l'inhibition du métabolisme de l'isomère *R* de la warfarine[2]. La télithromycine est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4. Ses concentrations peuvent augmenter lorsque des inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole) sont administrés en même temps, et la télithromycine augmentera les concentrations d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4[3]. Il a été signalé que des antibiotiques réduisent la flore intestinale qui produit la vitamine K, dont les concentrations réduites nuisent à la production de prothrombine. Des facteurs génétiques, l'âge, l'alimentation

Bulletin et Avis par courriel

Pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis sur les produits de santé, abonnez-vous à la liste d'envoi ***Info_Prod_Santé***. ***Rendez-vous*** à l'adresse ***www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/subscribe_f.html***.

Direction générale des produits de santé et des aliments, Direction des produits de santé commercialisés

(p. ex., légumes riches en vitamine K), la fièvre, le stress et une médication concomitante pourraient aussi modifier le métabolisme de la warfarine et avoir des répercussions sur l'intensité de l'interaction qui en découle[5].

Bien qu'il soit mentionné que la télithromycine ne réagit pas avec la warfarine[3], il faudrait surveiller attentivement le temps de prothrombine et le RIN[5], particulièrement chez les patients âgés, comme ce devrait être le cas chaque fois que l'on administre un nouveau médicament à un patient qui prend de la warfarine.

Ilhemme Djelouah, BScPhm, DIS, AFSA, Biologie médicale (Université de Paris V), Iza Moravviecka, BScPhm, Santé Canada

Références

1. *Ketek (télithromycine)* [monographie du produit]. Laval : Aventis Pharma Inc. ; 2003.
2. Kolbekas E, Anagnostopoulos GK, Lampadiris I, Hellhersado I. Potential interaction between telithromycin and warfarin. *Ann Pharmacother* 2004;38(9):1424-7.
3. Zuckerman JM. Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18(3):621-49.
4. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998;18(1):84-112.
5. Bearden DT, Neuhauser MM, Garey KW. Telithromycin: an oral ketolide for respiratory infections. *Pharmacotherapy* 2004;24(10):1204-22.
6. Lauzon M. Place aux questions : Quels antibiotiques devraient-on éviter lors de la prise de la warfarine? *Québec Pharmacie* 2004;51(4):302-4.
7. Foh DN. Telithromycin: a viewpoint by Douglas N. Foh. *Drugs* 2004;64(15):1695-6.

Linézolide (Zyvoxam) et neuropathie

Antibactérien synthétique qui fait partie d'une nouvelle classe d'antibiotiques, les oxazolidinones, le linézolide (Zyvoxam) est commercialisé au Canada depuis le 6 avril 2001[1]. Le linézolide agit contre les micro-organismes gram positif résistant à la méthicilline et à la vancomycine[2].

L'innocuité et l'efficacité du linézolide administré pendant plus de 28 jours n'ont pas été évalués au cours des essais cliniques contrôlés[1]. Les lignes directrices sur la posologie et l'administration recommandent que le traitement ne dure pas plus de 28 jours consécutifs[1]. Comme il agit contre les micro-organismes résistants qui causent l'ostéomyélite et l'infection des prothèses articulaires, le linézolide a été utilisé en pratique clinique pendant plus longtemps que la durée recommandée du traitement[2].

L'utilisation prolongée du linézolide a été associée à des neuropathies périphériques et optiques sévères[2-4]. Dans la plupart des cas, la neuropathie optique s'est résorbée à l'arrêt du médicament, mais la neuropathie périphérique n'est pas disparue[4].

Santé Canada a reçu une notification portant sur une femme de 71 ans qui a reçu du linézolide, 600 mg deux fois par jour, contre une infection acquise à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). La patiente a reçu un premier traitement de six semaines au linézolide, qui a été cessé pour quatre à cinq mois puis recommencé pour huit mois. On a interrompu le traitement au linézolide lorsque la patiente a été hospitalisée avec une anémie, une anémie érythrocytaire pure et une neuropathie périphérique sévère. Elle avait remarqué, un mois plus tôt, qu'elle avait les pieds engourdis. Au moment de la notification, l'anémie s'était résorbée, mais pas la neuropathie. On a aussi soupçonné le novo-hydrazide.

La neuropathie (périphérique ou optique) a rarement été signalée chez les patients traités au linézolide et s'est manifestée surtout chez les patients dont le traitement a duré plus longtemps que la période maximale recommandée de 28 jours[1]. Il est question de myélosuppression, y compris d'anémie, dans la monographie du produit, aux sections mises en garde et expérience postcommercialisation[1]. Il n'y est pas question d'anémie érythrocytaire pure[1].

Les professionnels de la santé doivent être conscients de l'apparition possible d'effets indésirables graves, y compris la neuropathie, lorsqu'on utilise le linézolide pendant plus longtemps que la période recommandée[2]. **La notification spontanée des effets indésirables constitue un aspect important de la surveillance postcommercialisation et aide à tenir l'information le plus à jour possible sur l'innocuité des produits de santé.**

Debra Willcox, BSP, Santé Canada

Références

1. *Zyvoxam (linézolide)* [monographie du produit]. Mississauga (ON) : Pharmacia Canada Inc; 2002.
2. Rho JP, Sia IG, Crum BA, Dekutoski MB, Trousdale RT. Linezolid-associated peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc* 2004;79(7):927-30.
3. Lee E, Burger S, Shah J, Melton C, Mullen M, Warren F, Press R. Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis* 2003;37(10):1389-91.
4. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis* 2004;4(8):528-31.

Utilisation sécuritaire de produits de santé contenant des huiles de camphre et d'eucalyptus

Beaucoup de produits de santé en vente libre contiennent des huiles de camphre et d'eucalyptus, y compris des pommades topiques et des produits à inhalation de vapeur dans le traitement des symptômes de la toux et du rhume. Ces produits sont souvent considérés comme ne présentant aucun risque pour la santé et sont souvent laissés à la portée des jeunes enfants qui peuvent les ingérer accidentellement. Des précautions simples comme lire attentivement les avertissements sur l'étiquette du produit et garder ces produits hors de portée des enfants, peuvent aider à réduire le nombre d'empoisonnements accidentels. Il est conseillé de consulter en outre un prestateur de soins de santé au sujet de l'utilisation appropriée de ces produits. Des renseignements supplémentaires sur le sujet se retrouvent dans un article de *Votre santé et vous* à **www.hc-sc.gc.ca/francais/vsv/index.html**.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Déclaration des effets indésirables par les professionnels de la santé et les consommateurs

Pourquoi?

Tous les produits de santé sur le marché présentent des avantages et des risques. Avant qu'un produit ne soit homologué, son innocuité et son efficacité font l'objet d'analyses rigoureuses, mais certains effets indésirables* peuvent ne pas se manifester tant que le produit n'a pas été utilisé par la population générale dans les circonstances de la «vraie vie». En déclarant un effet indésirable présumé, vous contribuez à la collecte continue de données sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés.

L'information tirée des déclarations d'effets indésirables **peut contribuer** à :

- identifier un effet indésirable rare ou grave qui n'avait pas été observé auparavant;
- modifier les renseignements sur l'innocuité d'un produit ou appliquer d'autres mesures réglementaires, tel que le retrait d'un produit du marché canadien;
- enrichir les données internationales sur les avantages, les risques ou l'efficacité des produits de santé;
- augmenter les connaissances sur l'innocuité des produits de santé, ce qui bénéficie à tous les Canadiens.

Quoi?

Santé Canada se charge, par l'intermédiaire du Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments, de recueillir et d'évaluer les déclarations d'effets indésirables concernant les produits de santé vendus au Canada suivants: produits pharmaceutiques, produits biologiques (y compris les dérivés plasmatiques ainsi que les vaccins thérapeutiques et diagnostiques), produits de santé naturels et produits radiopharmaceutiques.

Il n'est pas nécessaire d'être certain que l'effet est attribuable au produit de santé pour faire une déclaration. Dans la plupart des cas, l'association n'est que *soupçonnée*.

Nous voulons être informés de tous les effets indésirables présumés, **surtout s'ils sont** :

- **imprévus** (compte tenu des renseignements sur le produit ou de l'étiquetage), peu importe leur gravité;
- graves†, qu'ils soient prévus ou non;
- **liés à des produits récemment mis sur le marché** (commercialisés depuis moins de 5 ans).

Quand?

Il faut déclarer un effet indésirable le plus tôt possible !

Comment?

Remplissez le formulaire de notification des effets indésirables, qu'on peut se procurer à :

- **www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_adverse_f.html**;
- en contactant votre centre régional des effets indésirables :
  Numéro de téléphone sans frais : 1 866 234-2345
  Numéro de télécopieur sans frais : 1 866 678-6789
- dans le CPS (*Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*).

Soumettre la déclaration :

- **Numéro de télécopieur sans frais : 1 866 678-6789**
- **Numéro de téléphone sans frais : 1 866 234-2345**
  Les appels sont automatiquement acheminés au centre national ou à un centre régional des effets indésirables (EI)
- **Par courrier** (voir p. 4 pour les adresses du centre national et des centres régionaux des EI)

Se tenir au courant :

Inscrivez-vous à la liste de diffusion **Info_Prod_Santé** de Santé Canada. Vous recevrez automatiquement et gratuitement par courriel le dernier numéro du *Bulletin canadien des effets indésirables* et les avis les plus récents sur les produits de santé. Pour ce faire, allez à l'adresse suivante : **www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/subscribe_f.html**.

*Effet indésirable = effet secondaire.

†Un effet indésirable grave est une réaction qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort. Les effets indésirables qui nécessitent une intervention médicale importante pour éviter une des situations susmentionnées sont aussi considérés comme étant graves.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Centre national et centres régionaux des effets indésirables (EI)

Colombie-Britannique
Centre régional des EI de la Colombie-Britannique
a/s Centre d'information sur les médicaments et les poisons de la Colombie-Britannique
1081, rue Burrard
Vancouver (BC) V6Z 1Y6
adr@dpic.ca

Saskatchewan
Centre régional des EI de la Saskatchewan
a/s Service d'information sur les médicaments de la Saskatchewan
Collège de pharmacie et nutrition
Université de la Saskatchewan
110 Science Place
Saskatoon (SK) S7N 5C9
Sask.AR@usask.ca

Ontario
Centre régional des EI de l'Ontario
a/s Centre d'information pharmaceutique LonDIS
London Health Sciences Centre
339, rue Windermere
London (ON) N6A 5A5
a:dr@lhsc.on.ca

Québec
Centre régional des EI du Québec
a/s Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin ouest
Montréal (QC) H4J 1C5
pharmacovigilance.hsc@ssss.gouv.qc.ca

Atlantique
Centre régional des EI de l'Atlantique
Pour Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve et Labrador
a/s Centre d'information sur les médicaments
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
1796 rue Summer, Ste. 2421
Halifax (NS) B3H 3A7
adr@cdha.nshealth.ca

Autres provinces et territoires
Centre nationale des EI
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (ON) K1A 0K9
cadrmp@hc-sc.gc.ca

Déclaration des incidents associés aux instruments médicaux :
L'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
IA : 3002C
Ottawa (ON) K1A 0K9
Tél. : Ligne d'urgence pour les instruments médicaux : 800 267-9675

Visitez le site Web de Santé Canada pour obtenir le formulaire de rapport d'incident relatif à un instrument médical (www.hc-sc.gc.ca/hpfb/inspectorate/md_pro_rep_form_tc_f.html) et les lignes directrices sur les rapports d'incidents obligatoires et volontaires relatifs aux instruments médicaux (www.hc-sc.gc.ca/hpfb/inspectorate/man_vol_pro_rep_md_entire_f.html).

Produit naturel d'amaigrissement contenant de la caféine et myopathie

Une femme de 47 ans a eu des contractions musculaires lorsqu'elle a pris de l'Hydroxycut (sans éphédra, de Muscle-Tech) pour maigrir durant quatre mois. La patiente s'est plainte de douleurs et de faiblesses musculaires. L'examen a révélé des fasciculations des muscles du mollet et une créatine kinase (CK) de 1021 (normale ≤ 190) U/L. Cinq jours après qu'elle a cessé de prendre le produit, les symptômes musculaires se sont résorbés et les valeurs de la CK sont redevenues presque normales. Même si aucun antécédent médical n'a été signalé, la personne prenait en même temps du Lomotil, du Motilium, du Nexium et du Symbicort Turbuhaler.

Même si la vente d'Hydroxycut n'est pas autorisée au Canada, il est utilisé comme produit d'amaigrissement ou de culturisme. Le produit a été reformulé pour en éliminer l'éphédra en janvier 2003. Selon l'étiquette du produit, la nouvelle formulation contient du calcium, du chrome, du potassium, de l'Hydroxagen Plus (qui contient un extrait de *Garcinia cambogia*, du glucomannan, de l'acide alpha lipoïque, de l'extrait d'écorce de saule et de la L-carnitine), ainsi que de l'Hydroxy Tea (composé d'extrait de feuille de thé vert, de caféine et d'extrait de guarana normalisé pour 200 mg de caféine).

L'association entre l'intoxication à la caféine et la rhabdomyolyse est documentée[1,2]. Dans la littérature, on signale deux cas de rhabdomyolyse associés à des produits d'amaigrissement ou de culturisme contenant *G. cambogia*, du guarana, ou les deux, comme dans l'Hydroxycut. Un cas portait sur un produit contenant du guarana, de l'éphédrine, du chitosan, de la *Gymnema sylvestre*, *G. cambogia* et du chrome[3], tandis qu'un cas antérieur impliquait un produit contenant du guarana, du ginkgo et du kava[4]. Il se peut aussi que d'autres ingrédients contenus dans l'Hydroxycut (sans éphédra), comme *G. cambogia* (qui contient de l'acide hydroxycitrique) et le picolinate de chrome, jouent un rôle dans l'apparition de la rhabdomyolyse[5].

Les produits de santé naturels utilisés pour l'amaigrissement et le culturisme peuvent contenir de la caféine provenant de sources naturelles diverses, y compris le guarana, le thé vert, la noix de kola et le yerba maté. Les consommateurs peuvent, sans le savoir, prendre beaucoup plus de caféine et augmenter ainsi le risque d'effets indésirables reliés à la caféine, y compris la rhabdomyolyse.

Jenna Griffiths, MSc, PhD, Karen Pilon, inf., Santé Canada

Références

1. Wrenn KD, Oschner J. Rhabdomyolysis induced by a caffeine overdose. *Ann Emerg Med* 1989;18(1):94-7.
2. Kamiyo Y, Soma K, Asari Y, Ohwada T. Severe rhabdomyolysis following massive ingestion of oolong tea: caffeine intoxication with coexisting hyponatremia. *Vet Hum Toxicol* 1999;41(6):381-3.
3. Mansi IA, Huang J. Rhabdomyolysis in response to weight-loss herbal medicine. *Am J Med Sci* 2004;327(6):356-7.
4. Donadio V, Bonsi P, Zele I, Monari L, Liguori R, Vetrugno R, Albani F, Montagna P. Myoglobinuria after ingestion of extracts of guarana, Ginkgo biloba and kava. *Neurol Sci* 2000;21(2):123-124.
5. Scroggie DA. Rhabdomyolysis associated with nutritional supplement use. In: VR Preedy VR, Watson RR, editors. *Reviews in food and nutrition toxicity*. Londres : Taylor & Francis, 2003. p.121-8.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

La ceftriaxone (Rocephin) et l'anémie immunohémolytique chez les enfants

Commercialisée au Canada depuis le 31 décembre 1987, la ceftriaxone (Rocephin) est une céphalosporine de troisième génération indiquée pour le traitement des souches sensibles de bactéries, et en prophylaxie contre des infections chez les patients qui subissent une hystérectomie, un pontage aorto-coronarien ou une intervention chirurgicale des voies biliaires[1]. L'anémie immunohémolytique (AIH) est un effet indésirable (EI) d'hypersensibilité connu chez les adultes et les enfants. La monographie du Rocephin décrit l'anémie hémolytique auto-immune comme un EI rare (< 0,1 % des cas)[1], mais ne mentionne pas l'AIH.

Les anticorps de la ceftriaxone semblent être induits par un mécanisme immunitaire complexe au cours d'une phase de sensibilisation qui suit une première exposition à ce médicament[2]. Une réexposition subséquente peut déclencher l'hémolyse intravasculaire. Les signes et les symptômes de l'AIH d'origine médicamenteuse comprennent l'anémie hémolytique sévère, l'hémoglobinurie, l'hypotension, l'insuffisance rénale aiguë, la fièvre et des douleurs dorsales[3].

Du 1er janvier 1988 au 15 septembre 2004, Santé Canada a reçu une notification d'hémolyse aiguë soupçonnée d'être reliée à la ceftriaxone. Un jeune enfant atteint de drépanocytose a reçu une dose unique de ceftriaxone (80 mg/kg de poids) par voie intraveineuse parce qu'il avait de la fièvre et de la toux. Une éruption, de la pâleur et une baisse du niveau de conscience sont survenus en moins de 30 minutes. Les examens de laboratoire ont révélé un résultat positif au test de Coombs direct, une hémoglobine de 7 g/L (elle s'établissait à 110 g/L avant la perfusion) et l'hémolyse de globules rouges. Le patient est mort le lendemain, en dépit des efforts de réanimation. La seule médication concomitante était une dose orale unique d'érythromycine. Le patient avait déjà été exposé à la ceftriaxone dans le passé.

On a trouvé dans la littérature médicale neuf cas pédiatriques d'AIH associée à une exposition à la ceftriaxone, dont six ont été mortels[4-12]. Un enfant atteint de drépanocytose a reçu de la ceftriaxone à plusieurs reprises et a été victime de six épisodes d'hémoglobinurie transitoire inexpliquée avant l'apparition de l'AIH[9].

L'AIH d'origine médicamenteuse est liée à un taux élevé de mortalité[3]. Outre les soins de soutien et une transfusion de globules rouges, il y a peu d'options de traitement efficaces. Il est contre-indiqué de réadministrer le médicament à cause du risque élevé de réapparition de l'hémolyse, qui est souvent plus sévère[3].

L'AIH associée à la ceftriaxone est rare et a été rapportée lors de l'utilisation répétitive et intermittente du médicament. Les enfants qui ont des problèmes sous-jacents, comme des hémoglobinopathies et des immunodéficiences, sont susceptibles d'avoir besoin de traitements fréquents ou d'une prophylaxie à la ceftriaxone, ce qui peut accroître leur risque d'AIH. L'apparition de signes et symptômes d'AIH, y compris une hémoglobinurie ou une anémie inexpliquée, devrait inciter les professionnels de la santé à envisager ce diagnostic et à cesser d'administrer le médicament soupçonné[3].

Lise Watters, MD, FRCPC, Debra Willcox, BSP, Santé Canada

Présentation de cas

Les cas canadiens récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Les présentations de cas sont considérées comme des effets soupçonnés et visent à stimuler la notification d'effets indésirables semblables.

Olanzapine (Zyprexa) : association soupçonnée avec une embolie pulmonaire

Un homme de 22 ans (95 kg, 1,78 m) prenait sous prescription 20 mg de Zyprexa au coucher. Environ six mois après le début du traitement, il a été hospitalisé après avoir subi une embolie pulmonaire bilatérale massive, confirmée par tomodensitogramme des voies respiratoires. Un électrocardiogramme a révélé un rythme sinusal normal. Le patient n'avait pas de thrombose veineuse profonde (TVP) et une échographie Doppler veineuse des jambes pratiquée trois jours après l'admission a donné des résultats normaux. Le Celexa, à 20 mg/j, était la seule médication concomitante signalée. Le patient avait des antécédents de dépression, d'autisme limité et fumait un demi-paquet de cigarettes par jour. Son père avait des antécédents de TVP. Les tests visant à déterminer la présence d'une TVP héréditaire (p. ex., test de mutation du gène de la prothrombine, mutation du facteur V, protéine C, protéine S et résistance à la protéine C activée) ont donné des résultats négatifs. On a traité le patient au Lovenox et ensuite à la warfarine. On a diminué graduellement le Zyprexa et commencé à lui administrer progressivement de la rispéridone. Des cas semblables ont été décrits dans la littérature[1,2].

Références

1. Waage IM, Gedde-Dahl A. Pulmonary embolism possibly associated with olanzapine treatment. *BMJ* 2003;327(7428):1384.
2. Curtin F, Phil M, Schulz P. Psychotropic drugs and fatal pulmonary embolism: a comment. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2004;13:659-60.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Références

1. *Rocephin (ceftriaxone)* [monographie du produit]. Mississauga (ON) : Hoffman-La Roche Limitée; 1997.
2. Arndt PA, Leger RM, Garratty G. Serologic properties of antibodies to second- and third-generation cephalosporins associated with immune hemolytic anemia and/or positive direct antiglobulin tests. *Transfusion* 1999;39(11-12):1239-46.
3. Solal-Celigny P. Abnormal hematologic values. Dans : Benichou C, dir. *Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management*. Chichester : John Wiley and Sons Ltd.; 1994. p. 13-30.
4. Mattis LE, Saavedra JM, Shin H, Shirey RS, Powell E, Oliva-Hemker MM. Life-threatening ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia in a child with Crohn's disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43(2):175-8.
5. Citak A, Garratty G, Uysel R, Karabocuoglu M, Uzel N. Ceftriaxone-induced haemolytic anaemia in a child with no immune deficiency or haematological disease. *J Paediatr Child Health* 2002;38(2):209-10.
6. Viner Y, Hashkes PJ, Yakubova R, Segal-Kupershmit D, Uziel AS. Severe hemolysis induced by ceftriaxone in a child with sickle cell anemia. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(11):83-5.
7. Meyer O, Hackstein H, Hoppe B, Gobel H, Bein G, Salama A. Fatal immune haemolysis due to a degradation product of ceftriaxone. *Br J Haematol* 1999;103(4):1084-5.
8. Scimeca PG, Weinblatt ME, Boxer R. Hemolysis after treatment with ceftriaxone. *J Pediatr* 1996;128(1):163.
9. Moulijn HJ, Garratty G, Wakeham M, Dial S, Oligario A, Gondi A, et al. Ceftriaxone related fatal hemolysis in an adolescent with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1998;133(2):279-81.
10. Bernini JC, Mustafa MM, Suter EJ, Buchanan GR. Fatal hemolysis induced by ceftriaxone in a child with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1995;126(3 Pt 1):813-5.
11. Luscan AD, Amirot K. Fatal hemolysis caused by ceftriaxone. *J Pediatr* 1995;126(3 Pt 1):816-7.
12. Borgna-Pignatti C, Bozzi TM, Reverberi R. Fatal ceftriaxone-induced hemolysis in a child with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(12):1116-7.

Sommaire des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs affichés du 1er septembre 2004 jusqu'au 16 novembre 2004
Les avis sont disponibles à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_advisories_f.html

Date	Produit	Sujet et type
16 nov.	Médicaments	Obligations des pharmaciens en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et du *Règlement* — Lettre aux pharmaciens(nes)
4 nov. et 29 oct.	Carbolith	Échec des tests de stabilité de plusieurs lots de capsules de Carbolith 150mg — Valeant Canada Limitée — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
27 oct.	Brosses à dents et recharges Oral-B	Retrait urgent de brosses à dents et recharges CrossAction Power et PowerMAX Oral-B — Gillette — Information aux consommateurs
20 oct.	Gels médicaux et à ultrasons	Risque d'infections graves causées par des gels médicaux et à ultrasons — Avis aux hôpitaux
18 et 13 oct.	Eprex	L'association d'Eprex (époétin alfa) avec des accidents thrombotiques vasculaires — Janssen-Ortho Inc. — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
14 oct.	Euro-K	Mise à jour sur le rappel des lots EKT 404 et EKT 405 du produit Euro-K — Lettre aux pharmaciens(nes)
12 oct.	Permax	Nouveaux renseignements concernant l'innocuité de Permax et des cas de valvulopathie cardiaque et de troubles fibrotiques — Shire Biochem Inc. — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
1er oct.	Vioxx	Merck Sharp & Dohme (MSD) annonce le retrait volontaire de Vioxx (rofécoxib) à l'échelle mondiale — Merck Frosst Canada Ltée — Lettre aux pharmaciens(nes) et avis destiné aux professionnels de la santé
30 sept.	Vioxx	Santé Canada informe les canadiens que Merck & Co. retire le Vioxx — Information aux consommateurs
29 sept.	Implants cochléaires	Avis important aux usagers d'implant cochléaire Clarion 1.2, Avis important aux usagers d'implant cochléaire Clarion CII, Avis important aux usagers d'implant cochléaire HiRes 90K — Advanced Bionics — Information aux consommateurs
27 sept.	Implants cochléaires	Avis de retrait des implants cochléaires non-utilisés Advanced Bionics — Advanced Bionics — Avis destiné aux professionnels de la santé
7 sept.	Respirateurs de série LTV	Renseignements de sécurité concernant les respirateurs de série LTV — Pulmonetic Systems — Information aux consommateurs
2 et 1er sept.	Euro-K et Riva-K	Renseignements importants concernant les produits de remplacement du potassium à libération prolongée Euro-K et Riva-K — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé
Sept.	Lamictal	Renseignements importants pour les patients concernant l'innocuité de Lamictal (lamotrigine) — GlaxoSmithKline Inc. — Information aux consommateurs et avis destiné aux professionnels de la santé

Inscrivez-vous à la liste ***Info_Prod_Santé*** de Santé Canada pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis au sujet des produits de santé. ***Rendez-vous*** à l'adresse **www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/subscribe_f.html**.

Bulletin canadien des effets indésirables

Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701B
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone 613 954-6522
Télécopieur 613 952-7738

Déclaration sans frais pour professionnels de la santé et consommateurs :
Téléphone 866 234-2345
Télécopieur 866 678-6789
Courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Équipe de rédaction
Ann Sztuke-Fournier, BPharm (Rédactrice en chef)
Ilhemme Djelouah, BScPhm, DIS, AFSA, Biologie Médicale (Université de Paris V)
Karen Kouassi, MSc
Gilbert Roy, BPharm

Remerciements
Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, Centres régionaux des EI et personnel de Santé Canada.

Des suggestions?
Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse cadrmp@hc-sc.gc.ca.

Droit d'auteur
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2005. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-15-1F

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.